

PCT/JP 2004/017521

18.11.2004

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

REC'D 13 JAN 2005	
WIPO	PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日      2 0 0 3 年 1 1 月 2 0 日  
Date of Application:

出 願 番 号      特 願 2 0 0 3 - 3 9 0 1 3 7  
Application Number:

[ST. 10/C]:      [ J P 2 0 0 3 - 3 9 0 1 3 7 ]

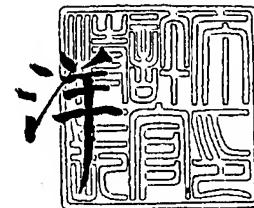
出 願 人      山之内製薬株式会社  
Applicant(s):

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 1 2 月 2 2 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



出証番号    出証特 2 0 0 4 - 3 1 1 7 2 1 7

【書類名】 特許願  
【整理番号】 0000003337  
【提出日】 平成15年11月20日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 A61K 31/4375  
A61P 13/00  
C07D471/02

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
【氏名】 小林 幹

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
【氏名】 久保 聡司

【特許出願人】  
【識別番号】 000006677  
【氏名又は名称】 山之内製薬株式会社  
【代表者】 竹中 登一

【代理人】  
【識別番号】 100089200  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 長井 省三  
【電話番号】 03-5916-5111

【選任した代理人】  
【識別番号】 100098501  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 森田 拓  
【電話番号】 03-5916-5111

【選任した代理人】  
【識別番号】 100109357  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 矢野 恵美子  
【電話番号】 03-5916-5111

【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 005348  
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 図面 1  
【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項1】

ホスホジエステラーゼ4 (PDE4) 阻害剤を有効成分とする慢性骨盤痛症候群治療剤。

【請求項2】

慢性骨盤痛症候群が間質性膀胱炎である、請求項1に記載の治療剤。

【請求項3】

慢性骨盤痛症候群が慢性非細菌性前立腺炎である、請求項1に記載の治療剤。

【請求項4】

慢性骨盤痛症候群が狭義の慢性骨盤痛症候群である、請求項1に記載の治療剤。

【請求項5】

PDE4阻害剤がロフルミラスト、シロミラスト、3-[4-(3-クロロフェニル)-1-エチル-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル]プロパン酸及び4-(4-[4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル]フェニル)モルホリンからなる群から選択される化合物又はその塩である、請求項1から4のいずれか1項に記載の治療剤。

## 【書類名】明細書

【発明の名称】慢性骨盤痛症候群治療剤

## 【技術分野】

【0001】

本発明は、慢性骨盤痛症候群の治療剤に関する。

## 【背景技術】

【0002】

間質性膀胱炎は、尿意切迫感や頻尿、あるいは膀胱及び骨盤周辺の疼痛を症状とする非感染性の炎症性疾患であり (Gillenwater JY, Wein AJ, Summary of the National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases Workshop on Interstitial Cystitis, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, August 28-29, 1987, J. Urol. 1988 Jul; 140(1):203-6)、米国では45~100万人が罹患し、その90%が女性であると報告されている。その明確な病因は現在のところ不明であるが、患者の膀胱組織では肥満細胞や好酸球、T細胞の増加が認められ (Br. J. Urol. 1982 Jun; 54 (3): 283-6, Br. J. Urol. 1983 Oct; 55 (5): 495-500, Int. J. Urol. 1998 Jul; 5 (4): 329-35, J. Urol. 1997 Sep; 158 (3 Pt 1): 790-3)、尿では上皮傷害や肥満細胞の活性化、好酸球浸潤を示唆するマーカーや炎症性サイトカインが上昇している (Urology. 2001 Jun; 57 (6 Suppl 1): 15-21)。更に、膀胱組織への免疫グロブリンや補体の沈着が同定されること、気管支喘息や関節リウマチといった疾患の併発を伴う場合が多く認められることから、全身性のアレルギーや自己免疫疾患の関与が示唆されている (Am. J. Clin. Pathol. 1979 Nov; 72 (5): 777-84, J. Urol. 1993 Mar; 149 (3): 465-9, Urology 1997 May; 49 (5A Suppl): 52-7)。これらのことから間質性膀胱炎の病態の一面として、肥満細胞を始めとした炎症性細胞の活性化による慢性炎症とそれに伴う各種成長因子やサイトカインの過剰発現が、組織の過剰修復や線維化、知覚神経の過敏性を誘発し、これらが頻尿や膀胱及び骨盤周辺の疼痛に結びついている可能性が考えられる。

しかしながら、広範な抗炎症作用を有し喘息やアトピー性皮膚炎に対し著効を有するステロイド薬は、間質性膀胱炎に対する効果が疑問視されており、欧米においては、現在、ほとんど使用されていない (間質性膀胱炎 -疫学から治療まで-, 日本間質性膀胱炎研究会編, 平成14年4月20日発行)。その他の治療法として膀胱水圧拡張法、膀胱内注入療法 (DMSO又はヘパリン)、内服薬 (抗うつ薬、抗ヒスタミン薬、NSAIDs等) が挙げられるが、それらは統一されておらず、標準となるような有効な治療薬も存在しないのが現状である (Urology 2000 Dec 20; 56 (6): 940-5, Expert. Opin. Investig. Drugs 2001 Mar; 10 (3): 521-46)。

【0003】

一方、前立腺炎は、間質性膀胱炎と同様に骨盤周辺の疼痛や頻尿、尿意切迫感などの症状を伴う炎症性疾患である。National Institutes of Health (NIH) から提唱された新たな分類では、前立腺炎はカテゴリー I ~ IV に分類されている (JAMA 1999 Jul 21; 282 (3): 236-7)。前立腺炎の中で最も多くの割合を占める慢性非細菌性前立腺炎は、慢性骨盤痛症候群と共にカテゴリー III に「慢性非細菌性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群 (Chronic abacterial Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome (CPPS))」として分類されている。慢性非細菌性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群の病因は明らかではないが、患者の精液中の IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  及び IL-8 が高値を示したとの報告 (Int. J. Urol. 2001 Sep; 8 (9): 495-9) や自己免疫疾患の関与を示唆する報告 (Urology 1997 Dec; 50 (6): 893-9) がある。しかしながら、間質性膀胱炎と同様に、統一された治療法や標準となるような有効な治療薬は存在しない。

慢性非細菌性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群と間質性膀胱炎とは、骨盤周辺の疼痛や頻尿、尿意切迫感といった症状や病態に共通点が多く、これらの疾患の発症機序が同一であるという意見が有力であることから、これらを慢性骨盤痛症候群として捉えようという方向にある (Urology 1995 Apr; 45 (4): 587-90, Textbook of Prostatitis, Isis Medical Media, Oxford (1999), pp. 169-176)。そこで、本明細書においても、これら慢性非細菌

菌性前立腺炎、慢性骨盤痛症候群及び間質性膀胱炎を合わせて、「慢性骨盤痛症候群」として扱う。

#### 【0004】

ところで、サイクリックヌクレオチド・ホスホジエステラーゼ (Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE)) は、細胞内情報伝達物質であるcAMP及びcGMPをそれぞれ5'-AMP及び5'-GMPに代謝する酵素であり、細胞内cAMP及びcGMP濃度の調節に重要な働きをしている。PDEには現在までに少なくとも11種類のアイソザイムの存在が報告されており (Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 1998; 157: 351-370, Curr. Opin. Cell Biol. 2000; 12: 174-179)、これらの組織分布はアイソザイム毎に異なっていることから、cAMP又はcGMPを代謝する主要なアイソザイムが組織により異なっている可能性がある (J. Allergy Clin. Immunol. 2001; 108: 671-680)。

PDE4は白血球等の炎症性細胞に発現するPDEアイソザイムの一つである。今日までの薬理学的研究結果から、その阻害薬は免疫・炎症性細胞の活性化を顕著に抑制し、広範な抗炎症作用を発揮することから (Trends Pharmacol. Sci. 1997; 18: 164-171, Immunopharmacology 2000; 47: 127-162)、喘息、慢性閉塞性肺疾患、関節リウマチ、多発性硬化症等に対し有効であることが報告されている。しかしながら、間質性膀胱炎等の慢性骨盤痛症候群に対する治療剤としての有効性や使用可能性については報告されていない。

PDE4阻害剤としては、ロフルミラスト (roflumilast; 例えば、非特許文献1)、シロミラスト (cilomilast; 例えば、非特許文献2)を始め多くの化合物が報告されている (例えば、特許文献1~11参照。)。しかしながら、これらの文献にも間質性膀胱炎等の慢性骨盤痛症候群に対する治療剤としての有効性や使用可能性については報告されていない。

#### 【0005】

【非特許文献1】The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2001 Apr, 297 (1), p.267-79

【非特許文献2】The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1998 Dec, 287 (3), p.988-95

【特許文献1】国際公開第95/01338号パンフレット

【特許文献2】国際公開第95/24381号パンフレット

【特許文献3】国際公開第96/06843号パンフレット

【特許文献4】国際公開第97/19078号パンフレット

【特許文献5】国際公開第01/30779号パンフレット

【特許文献6】国際公開第01/87281号パンフレット

【特許文献7】国際公開第02/102778号パンフレット

【特許文献8】特開平11-292878号公報

【特許文献9】特開平11-292877号公報

【特許文献10】特開2001-192385号公報

【特許文献11】特開2002-138090号公報

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0006】

上述のように慢性骨盤痛症候群の治療剤として有効な薬剤は存在しないことから、有効な治療剤の開発が切望されている。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0007】

本発明者等は、意外にも、既存の抗うつ薬、抗ヒスタミン薬、NSAIDs又はステロイド薬で十分な治療効果が得られていない間質性膀胱炎、慢性非細菌性前立腺炎又は慢性骨盤痛症候群の治療剤として、PDE4阻害剤が有用であることを知見し、本発明を完成した。

即ち、本発明は、PDE4阻害剤を有効成分として含有する、慢性骨盤痛症候群の治療剤に関する。

## 【発明の効果】

## 【0008】

本発明によれば、ホスホジエステラーゼ4 (PDE4) 阻害剤を有効成分とする慢性骨盤痛症候群 (慢性非細菌性前立腺炎、狭義の慢性骨盤痛症候群及び間質性膀胱炎) の治療剤が提供される。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0009】

PDE4阻害剤としては、ロフルミラスト、シロミラスト及び前記特許文献1~11等の開示のPDE4阻害剤を含む。これらのPDE4阻害剤は当該特許文献に記載された製法により容易に入手可能である。PDE4阻害剤として好ましくは、ロフルミラスト、シロミラスト、3-[4-(3-クロロフェニル)-1-エチル-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル]プロパン酸 (以下、化合物A) 及び4-(4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル)フェニル)モルホリン (以下、化合物B) 及びそれらの薬学的に許容される塩である。また、本発明は、これらのPDE4阻害剤の1種又は2種以上を併用する治療剤、又は治療方法を包含する。

上記PDE4阻害剤は、酸付加塩又は塩基との塩を形成する場合もあり、かかる塩が製薬学的に許容され得る塩である限りにおいて本発明に包含される。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シユウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マイレン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。またPDE4阻害剤又はその塩は、各種の水和物や溶媒和物であってもよく、更に、それらの結晶多形の物質をも包含する。

また、PDE4阻害剤は、薬理学的に許容されるプロドラッグも含まれる。薬理学的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解により又は生理学的条件下でPDE4阻害剤へと変換される化合物である。プロドラッグを形成する基としては、Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985)や「医薬品の開発」(廣川書店、1990年)第7巻 分子設計163-198に記載の基が挙げられる。

## 【0010】

本明細書において、慢性骨盤痛症候群とは、慢性非細菌性前立腺炎、慢性骨盤痛症候群及び間質性膀胱炎を包含し、特に慢性骨盤痛症候群のみを慢性非細菌性前立腺炎及び間質性膀胱炎と区別する場合には、「狭義の慢性骨盤痛症候群」と表記する。

## 【0011】

PDE4阻害剤を有効成分として含有する製剤は通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮剤、経鼻剤、吸入剤あるいは膀胱内注入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定されるが、通常、経口投与の場合、成人1日当たり0.001 mg/kg乃至100 mg/kg程度であり、これを1回で、あるいは2~4回に分けて投与する。また、症状によって静脈投与される場合は、通常、成人1回当たり0.0001 mg/kg乃至10 mg/kgの範囲で1日に1回乃至複数回投与される。また、吸入の場合は、通常、成人1回当たり0.0001 mg/kg乃至1 mg/kgの範囲で1日に1回乃至複数回投与される。

## 【0012】

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な賦形剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えばステアリン酸

マグネシウム等の滑沢剤やカルボキシメチルスターチナトリウム等の崩壊剤、溶解剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性コーティング剤で被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な溶剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な溶剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁化剤のような補助剤、甘味剤、矯味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

#### 【0013】

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤を含む。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解剤、溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解、懸濁して使用することもできる。

#### 【0014】

吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体、半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば、ラクトースや澱粉のような賦形剤や、更に、pH調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されていてもよい。投与は、適当な吸入又は吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴霧器を使用して、化合物を単独で又は処方された混合物の粉末として、もしくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせて溶液又は懸濁液として投与することができる。乾燥粉末吸入器等は、単回又は多数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを利用することができる。あるいは、適当な駆出剤、例えば、クロロフルオロアルカン、ヒドロフルオロアルカン又は二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であってもよい。

以下、実施例によって本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。

#### 【実施例1】

#### 【0015】

ラット抗原誘発膀胱炎モデルにおけるPDE4阻害剤の有効性

ブラウン ノルウエー (BN)系雌性ラットにオバルブミン(OA, 1 mg/mL)-水酸化アルミニウムゲル(Alum, 20 mg/mL)を含有する生理食塩液を1匹当たり1 mL、3日間連続して腹腔内投与することにより抗原感作を行った。感作成立後に麻酔下で動物に尿道カテーテルを装着し、3%OA/生理食塩液を膀胱内に注入することにより膀胱炎症を惹起させ、対照群とした。また、感作ラットの膀胱内に生理食塩液を注入した群を生食群とした。化合物A (3 mg/kg)、ロフルミラスト (3 mg/kg)又はシロミラスト (30 mg/kg)を抗原膀胱内注入の1時間前に経口投与した群を、それぞれ化合物A投与群、ロフルミラスト投与群、シロミラスト投与群とした。抗原膀胱内注入の24時間後、ペントバルビタール麻酔下で膀胱を摘出し、Malleyらの方法 (Physiol. Genomics 2002; 9 (1): 5-13) に従って膀胱抽出液を調製した。膀胱抽出液中のペルオキシダーゼ活性はBradleyらの方法 (J. Invest. Dermatol. 1982 Mar; 78 (3): 206-9) に従ってhuman myeloperoxidase(Sigma)を標準として測定し、生食群のペルオキシダーゼ活性を0%、対照群のペルオキシダーゼ活性を100%として表示した。

感作されたBNラットの膀胱に抗原注入を行うことにより抗原誘発膀胱炎症を惹起させ、膀胱炎症の指標の一つとして膀胱組織中のペルオキシダーゼ活性を測定すると、対照群においては膀胱組織におけるペルオキシダーゼ活性の上昇が認められた。なお、この上昇したペルオキシダーゼ活性には好酸球ペルオキシダーゼが含まれることは、3-アミノ-1,2,4-トリアゾール (5 mM) (J. Immunol. Methods 1984 May 11; 70 (1): 119-25) により確認

した。PDE4阻害剤を投与した、ロフルミラスト投与群、シロミラスト投与群及び化合物 A 投与群では、ペルオキシダーゼ活性の上昇を抑制、即ち、抗原誘発の膀胱内への好酸球を始めとした顆粒球浸潤を抑制した。

炎症性細胞の活性化による慢性炎症と、それに伴う各種成長因子やサイトカインの過剰発現が、間質性膀胱炎の病態に結びついていると考えられており、これらのPDE4阻害剤が抗原誘発の膀胱内への顆粒球浸潤を抑制したことから、PDE4阻害剤が間質性膀胱炎の治療剤として有用である可能性が推察される。

【図面の簡単な説明】

【0016】

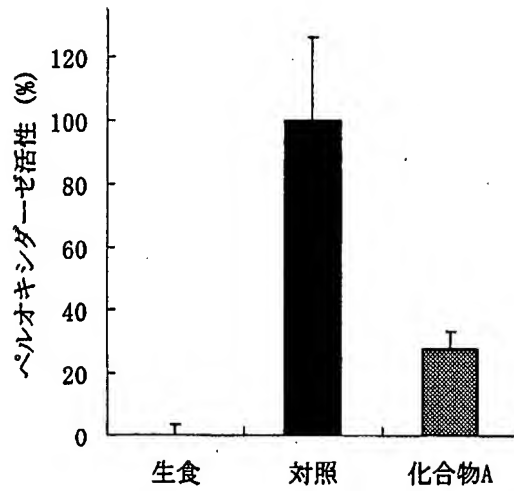
【図1】実施例1における化合物A投与群の結果を示す。

【図2】実施例1におけるロフルミラスト投与群及びシロミラスト投与群の結果を示す。

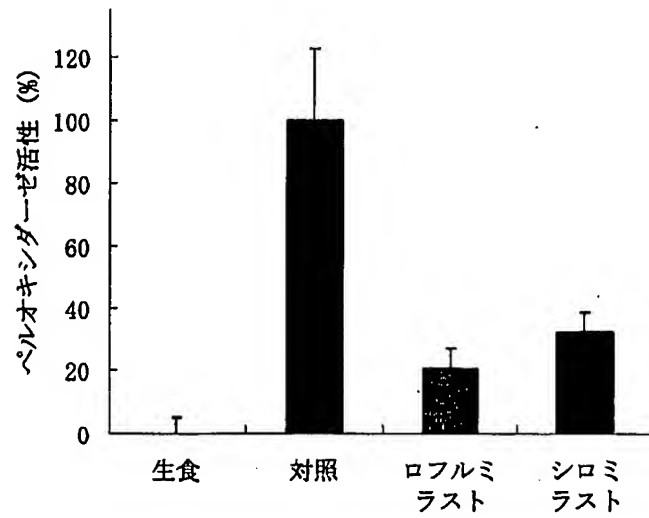


【書類名】図面

【図1】



【図2】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 慢性骨盤痛症候群（間質性膀胱炎、慢性非細菌性前立腺炎又は慢性骨盤痛症候群）は、有効な治療剤が無く、広範な抗炎症作用を有し喘息やアトピー性皮膚炎に対し著効を有するステロイド薬でも、その治療効果は疑問視されている。従って、慢性骨盤痛症候群の有効な治療剤の開発が切望されている。

【解決手段】 シロミラスト、ロフルミラストなどの種々のPDE4阻害剤が、慢性骨盤痛症候群の治療剤として有用であることを見出した。

【選択図】 なし

特願2003-390137

出願人履歴情報

識別番号

[000006677]

1. 変更年月日

1990年 8月10日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

氏 名

山之内製薬株式会社